

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-271469

(43)Date of publication of application : 27.09.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/70
A61K 31/725
// C07H 7/033
C08B 37/00

(21)Application number : 04-313215

(71)Applicant : AOMORI PREF GOV
MARUYA JOZO KK
TOKYO TANABE CO LTD

(22)Date of filing : 24.11.1992

(72)Inventor : ICHIDA JUNJI
YAMAGUCHI SHINYA
MATSUE HAJIME
KAZAHARU KOUICHI
MURAKAMI SEIICHI

(54) ANTIULCER AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an antiulcer agent containing oligogalacturonic acid as the active component, exhibiting a high activity, excellent in safety and useful for improvement of various kinds of ulcers.

CONSTITUTION: The objective antiulcer agent contains, as the active component, oligogalacturonic acid which is a mixture of, e.g. galacturonic acid, i.e., an oligosaccharide synthesized by using pectin, pectic acid, etc., as the raw materials and bonding them through an α -1,4 glycoside linkage. In addition, this medicine is administrated preferably in an amount of 50 to 3000mg/day per an adult in one to six times.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.07.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 14.10.2003

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-271469

(43)公開日 平成6年(1994)9月27日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	A C L	8314-4C		
31/725		8314-4C		
// C 0 7 H 7/033				
C 0 8 B 37/00	G	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平4-313215

(22)出願日 平成4年(1992)11月24日

(71)出願人 591005453

青森県

青森県青森市長島1丁目1番1号

(71)出願人 392030601

丸屋醸造株式会社

青森県青森市大字八幡林字品川4番地1

(71)出願人 000220583

東京田辺製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目2番6号

(72)発明者 市田 淳治

青森県青森市大字ハツ役字芦谷202の4

青森県産業技術開発センター内

(74)代理人 弁理士 松山 直行

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗潰瘍剤

(57)【要約】

【目的】 オリゴガラクトロン酸の抗潰瘍剤としての用法。

【構成】 オリゴガラクトロン酸を潰瘍の患者に投与し潰瘍を治癒させる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 オリゴガラクトロン酸を有効成分とすることを特徴とする抗潰瘍剤

【請求項2】 オリゴガラクトロン酸が、D-ガラクトロン酸から構成されるオリゴ糖であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の抗潰瘍剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、オリゴガラクトロン酸を有効成分とする抗潰瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 高度に文明が発達した現代において、潰瘍病は代表的な病気のひとつになっている。抗潰瘍薬に関する研究は非常に活発に行われており、近年H₂-ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤に代表される攻撃因子抑制型抗潰瘍薬の出現により、治療成績は飛躍的に改善されるに至った。しかしながら、本薬剤によると、治療後の再発率が高いことが大きな問題となっている。従って、治療後の再発を防止するために、優れた薬効と特に優れた安全性を有する薬剤の開発が望まれている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 そこで本発明の目的は前記の欠点を除き、オリゴガラクトロン酸を潰瘍患者に投与することにより、安全かつ効率的に潰瘍を治療させる用法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、通常食用に供されても全く問題のないオリゴガラクトロン酸の抗潰瘍活性に関する研究を行ったところ、強い抗潰瘍作用があることを見出した。本物質は、全く毒性を示さないことから、従来の抗潰瘍剤にはない安全性の高い薬剤になることがわかった。即ち、本物質は、潰瘍部位に作用して治療に至らしめるものと考えられる。

【0005】 オリゴガラクトロン酸の患者への用量は、年令、症状などにより異なるが、一般に成人に対しては、一日当たり5mg～5000mg、好ましくは50mg～3000mg、これを一日1～6回、好ましくは1～3回に分けて用いるのが望ましい。

【0006】 本発明においては、オリゴガラクトロン酸に通常の製剤担体を配合することにより、錠剤、ハード若しくはソフトカプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤若しくは坐剤などの固形製剤又は注射剤、シロップ剤、水剤、懸濁剤若しくは乳剤などの液剤に調製することができる。固形製剤にあっては、腸溶性製剤又は徐放性製剤などに調製してもよい。配合する製剤担体としては、所望の剤形に応じ例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、被覆剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、吸収補助剤、安定化剤又は溶剤などを適宜選択して使用すればよい。具体的な製剤担体としては、澱粉類、デキストリン類、 α 、 β 若しくは γ -シクロデキストリ

ン、ブドウ糖、乳糖、ショ糖、マンニット、ソルビトール、部分 α 化澱粉、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アルギン酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ウィブテゾールW35、ウィブテゾールE85、ウィブテゾールH15、ポリビニルアルコール、無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、酸化チタン、タルク、ワックス類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、カルボキシエチルメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートマレエート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレン無水マレイン酸共重合体、ポリビニルアセタリジエチルアミノアセテート、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチルコポリマー、メタアクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、メタアクリル酸・メタアクリル酸ブチル及びメタアクリル酸ジメチルアミノエチルコポリマー、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル及びメタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、ゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、中鎖脂肪酸トリグリセライド、レシチン、ソルビタンセスキオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレエート、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ショ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロック重合体、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、架橋ポリビニルピロリドン又はカカオ脂、ラウリン脂、グリセロゼラチン等の油脂が挙げられる。

【0007】 本発明はオリゴガラクトロン酸を、高活性、且つ極めて安全性の高い画期的な抗潰瘍剤として潰瘍治療に用いようとするものである。

【0008】 オリゴガラクトロン酸は、構成糖としてD-ガラクトロン酸からなるオリゴ糖の混合物の総称である。即ち、ガラクトロン酸がアルファ1-4でグリコシド結合したオリゴ糖である。以下、本発明におけるオリゴガラクトロン酸には、モノガラクトロン酸を含むものとする。本発明において用いられるオリゴガラクトロン酸の原料は、ペクチン及びペクチン酸あるいはポリガラクトロン酸であるが、この場合、ガラクトロン酸を主成分とする多糖類であれば、その種類や起源は問わない。

ベクチン及びベクチン酸あるいはポリガラクトuron酸の溶液に、ベクチン分解酵素を作用させることにより、速やかに大量のオリゴガラクトuron酸を調製することが可能である(特願平2-60745号)。ベクチン分解酵素には、好ましくはベクチナーゼあるいはエンドポリガラクトuronナーゼをある程度精製して用いる。オリゴガラクトuron酸を効率よく得るためには、精製した酵素を樹脂に固定化して連続的使用することが可能である。このとき、反応時間や酵素量などの反応条件を調節することにより、種々の重合度分布からなるオリゴガラクトuron酸の混合物を調製することができる。これらの重合度分布は、得られたオリゴガラクトuron酸の溶液を陰イオン交換クロマトグラフィー、あるいは逆相高速液体クロマトグラフィーに供することにより調べることができる。潰瘍の治癒効果を発揮せしめるためにはオリゴガラクトuron酸を混合物のままで用いることができるが、好ましくはモノガラクトuron酸を含む重合度2から9のオリゴガラクトuron酸からなる混合物を用いる。オリゴガラクトuron酸は無色の粉末として得られ、乾燥した条件下で変質することなく長期の保存が可能である。オリゴガラクトuron酸は、水及び各種緩衝液などの溶媒に易溶であり、高濃度の濃縮溶液の調製が可能である。水溶液は無色で弱酸性を示す。オリゴガラクトuron酸は弱い酸性及びアルカリ性の溶液中で変質することなく安定である。

【0009】

【作用】オリゴガラクトuron酸は、抗菌活性を示すことも報告されているが(横塚他:醗酵工学、第62巻、第1-7頁)、抗潰瘍作用を有するということは、従来全く知られていない。本発明において、オリゴガラクトuron酸の潰瘍治癒効果を、以下の方法により確認することができた。即ち、発症機序の異なる二種の潰瘍モデルである塩酸-エタノール潰瘍又は水浸拘束ストレス潰瘍モデルに、オリゴガラクトuron酸の水溶液又は懸濁液を投与すると、潰瘍の発生が有意に抑制された。このように、オリゴガラクトuron酸が、発症機序の異なるいずれの潰瘍に対しても治癒効果を示すことが明らかとなった。また、オリゴガラクトuron酸は、急性毒性試験において、全く毒性を示さないことを確認し、本発明の完成*

*に至った。

【0010】「急性毒性」

5週齢のCrj:ICR系雄性マウスに、オリゴガラクトuron酸を0.5%CMC-Na溶液に懸濁して経口投与し、最小致死量(MLD値)を試験した。MLD値は、1300mg/kg以上であった。

【0011】上述の各試験結果を考慮すれば、オリゴガラクトuron酸を有効成分とする薬剤は、優れた抗潰瘍剤であるといえることができる。

10 【0012】以下に本発明において行った、オリゴガラクトuron酸の製造に関する実施例及び有効画分の投与方法の例を更に詳しく説明する。

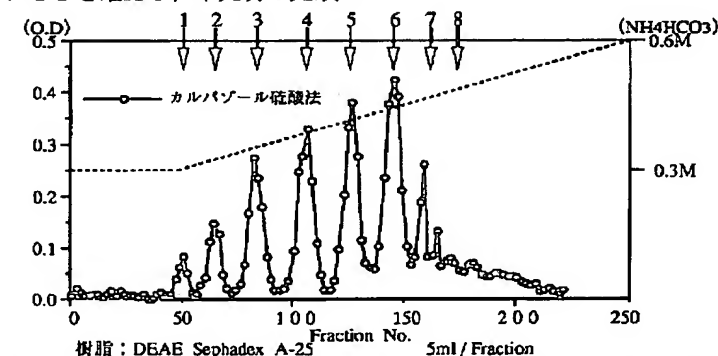
【0013】

【実施例1】(オリゴガラクトuron酸の調製方法)

担糸菌*Stereum purpureum*を1%グルコースを含むジャガイモ煮汁培地で3週間培養しその培養液から常法によりベクチン分解酵素を得た。この酵素400μgを0.1MのHEPES緩衝液(pH7.5)中で水不溶性固定化担体アフィゲル10(商品名、日本バイオ・ラッドラボラトリーズ(株)製)8mlに結合させた。この酵素固定化担体をカラムに充填した。カラムのウォータージャケット内の水温を10℃に設定した。ポリガラクトuron酸(シグマ製)0.3%を0.01M酢酸緩衝液(pH5.0)に溶解し、ろ過した。このポリガラクトuron酸溶液を定量ポンプでカラムの上から下へ連続的に0.5ml/分の流速で流下した。カラムを出た反応液を陽イオン交換樹脂AG50W(商品名、日本バイオ・ラッドラボラトリーズ(株)製)に通し、脱塩した。この後、脱塩液を凍結乾燥することによりオリゴガラクトuron酸を無色の粉末として得た。図1には、オリゴガラクトuron酸の重合度分布をDEAEセファデックスA-25(商品名、ファルマシア社製)を用いた陰イオン交換クロマトグラフィーにより調べた結果を示した。図2には得られたオリゴガラクトuron酸の重水溶液中における核磁気共鳴吸収スペクトルを示した。

【0014】

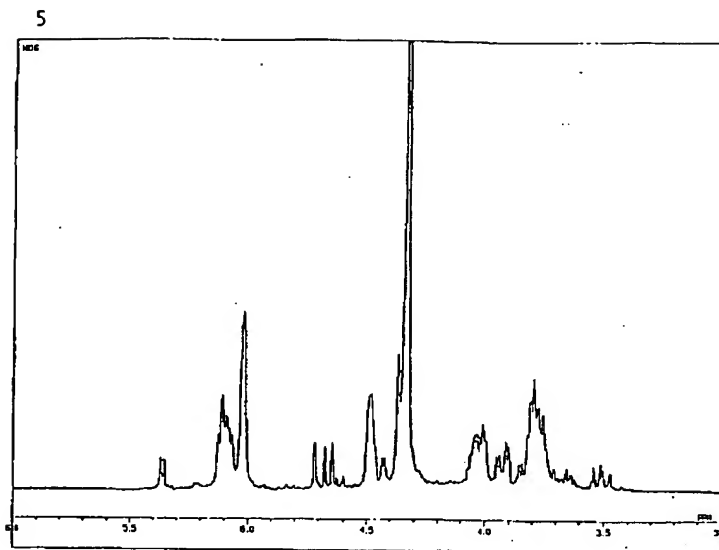
【図1】



陰イオン交換クロマトグラフィーによるオリゴガラクトuron酸の分離

50 【図2】

【0015】



【0016】

【実施例2】（塩酸-エタノール潰瘍モデルに対する作用）

6週齢（160～180g）のウィスター系雄性ラットを、1週間予備飼育した後、24時間絶食させ、試験開始2時間前に絶水処理を施した。オリゴガラクトロン酸50、150および300mg/kgと、陽性対照薬として市販のテブレノン顆粒から抽出したもの50および150mg/kgを、それぞれ0.5%カルボキシメチルセルローズ溶液に懸濁し、ラットに経口投与した。1*

*時間後にラット体重200gに対して塩酸・エタノール溶液（150mM塩酸-60%エタノール）を1ml宛経口投与した。投与60分後に動物をエーテル致死せしめ、直ちに胃を摘出した。1%ホルマリン溶液を12ml注入した後、同溶液に30分間浸して固定処理を行った。胃大彎側に沿って切開し、胃体部に生じた損傷の長さ（mm）を計測し、その総和を潰瘍指数とした。結果は表1のとおりであった。

【0017】

表1. オリゴガラクトロン酸の塩酸-エタノール潰瘍モデルに対する作用

	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
オリゴガラクトロン酸	50	0
	150	25
	300	48***
テブレノン	50	32**
	150	73***

p<0.02 *p<0.01

【0018】

【実施例3】（水浸拘束ストレス潰瘍モデルに対する作用）

6週齢（160～180g）のウィスター系雄性ラットを、1週間予備飼育した後、24時間絶食させ、試験開始1時間前に絶水処理を施した。オリゴガラクトロン酸300mg/kgと、陽性対照薬として市販のテブレノン顆粒から抽出したもの300mg/kgを、それぞれ0.5%カルボキシメチルセルローズ溶液に懸濁し、ラ※

40※ットに経口投与した。20分後にラットをストレスケージ（45mm×50mm×185mm）に入れ、21℃に保温した恒温水槽中に剣状突起の位置まで立位で浸した。7時間後にケージより取り出し、エーテルにより動物を致死せしめ胃を摘出した。1%ホルマリン溶液にて固定処理を行った後、胃大彎側に沿って切開し、胃体部に生じた損傷の長さ（mm）を計測し、その総和を潰瘍指数とした。結果は表2のとおりであった。

【0019】

表2. オリゴガラクトロン酸の水浸拘束ストレス潰瘍モデルに対する作用

	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
オリゴガラクトロン酸	300	46*
テブレノン	300	68**

*p<0.05 **p<0.02

【0020】

* * 【実施例4】(オリゴガラクトロン酸の製剤例)

「製剤例1」(錠剤)

	重量(%)
(1) オリゴガラクトロン酸	30.0
(2) 無水ケイ酸	20.0
(3) 乳糖	10.0
(4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	10.0
(5) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
(6) ポリヒドロキシエチレン(40)モノステアレート	0.5
(7) 結晶セルロース	26.0
(8) ステアリン酸マグネシウム	0.5

100.0

上述の(1)、(2)を混合し、更に(3)~(5)を加えて混合する。これに(6)を溶解した水を添加して造粒し、次いで乾燥した。得られた顆粒を整粒した後、※

※(7)、(8)を加えて混合し、これらを圧縮成形して1錠250mgの錠剤を調製した。

【0021】

「製剤例2」(ハードカプセル剤)

	重量(%)
(1) オリゴガラクトロン酸	20.0
(2) 無水ケイ酸	15.0
(3) トウモロコシ澱粉	20.0
(4) 乳糖	40.5
(5) ポリヒドロキシエチレン(20) ソルビタンモノオレエート	0.5
(6) ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
(7) ステアリン酸マグネシウム	1.0

100.0

上述の(1)、(2)を混合し、更に(3)(4)及び(6)を加えて混合し、これに(5)を溶解したエタノールを加えて混和したのち乾燥し顆粒とした。この顆粒★

★に(7)を添加混合し、ついでハードカプセルに充填し、一個300mgのハードカプセル剤を調製した。

【0022】

「製剤例3」(顆粒剤)

	重量(%)
(1) オリゴガラクトロン酸	10.0
(2) 無水ケイ酸	7.5
(3) 乳糖	69.5
(4) 低置換ヒドロキシプロピルセルロース	10.0
(5) ポリビニルピロリドン	2.0
(6) ラウリル酸ナトリウム	1.0

100.0

上述の(1)、(2)を混合し、更に(3)~(5)を加えて混合する。これに(6)を溶解した液を加えて練

合したのち押し出し造粒機を用いて円筒顆粒を調製した。
*【0023】

「製剤例4」(ソフトカプセル剤)

	重量(%)
(1) オリゴガラクトロン酸	25.0
(2) ポリエチレングリコール400	67.0
(3) ポリヒドロキシエチレン(20) ソルビタンモノオレエート	5.0
(4) 精製水	3.0

100.0

上述の(1)~(4)を加熱下よく混合し、得られた分散液を常法によりソフトカプセルに充填し、一個400※
※mgのソフトカプセル剤を調製した。
【0024】

「製剤例5」(坐剤)

	重量(%)
(1) オリゴガラクトロン酸	5.0
(2) ウィテプゾールW35	85.0
(3) ラウリン酸トリグリセライド	9.0
(4) レシチン	1.0

100.0

上述の(1)~(4)を加熱下よく混合し、ついで冷却、固化した。これを50~60℃で熔融し、32~35℃にまで冷却したのち坐剤型に注入し、放冷、固化し、一個2gの坐剤を調製した。
【0025】
【発明の効果】オリゴガラクトロン酸は抗潰瘍作用を有★

★していた。

【図面の簡単な説明】

【図1】オリゴガラクトロン酸のDEAEセファデックスA-25による陰イオン交換クロマトグラフィー。
【図2】オリゴガラクトロン酸の核磁気共鳴吸収スペクトル(溶媒、重水)。

【手続補正書】

【提出日】平成5年7月30日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、オリゴガラクトロン酸のDEAEセファデックスA-25による陰イオン交換クロマトグラフ

ィーを表す。

【図2】図2は、オリゴガラクトロン酸の重水溶媒中での核磁気共鳴スペクトルを表す。

【手続補正2】

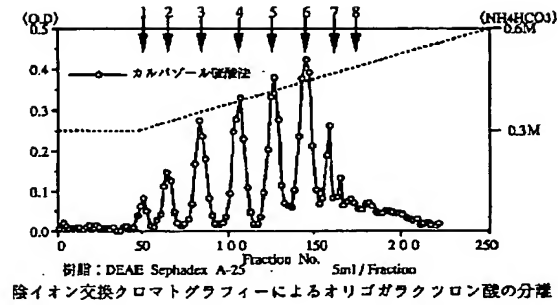
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

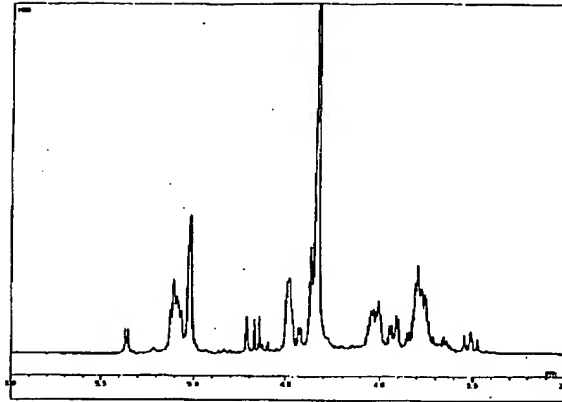
【補正方法】変更

【補正内容】

【図1】



【図2】



【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】削除

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

* 【補正対象項目名】0015

【補正方法】削除

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

* 【補正方法】削除

フロントページの続き

(72)発明者 山口 信哉
青森県青森市大字八ツ役字芦谷202の4
青森県産業技術開発センター内

(72)発明者 松江 一
青森県青森市大字八ツ役字芦谷202の4
青森県産業技術開発センター内

(72)発明者 風晴 浩一
青森県青森市大字八幡林字品川4番地1
丸屋醸造株式会社内

(72)発明者 村上 清一
神奈川県横浜市港北区仲手原2丁目3番22
号